

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

B 10

4

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/14414 (43) Date de publication internationale: 7 juillet 1994 (07.07.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01295</p> <p>(22) Date de dépôt international: 23 décembre 1993 (23.12.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 92/15725 24 décembre 1992 (24.12.92) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): N'GUYEN, Quang-Lan [FR/FR]; 45, avenue Alsace-Lorraine, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TONNELIER, Jean-Claude; Nony &amp; Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A COMBINATION OF A POLYPHENOL AND A GINKGO EXTRACT</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT EN ASSOCIATION UN POLYPHENOL ET UN EXTRAIT DE GINKGO</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A cosmetic or pharmaceutical composition containing a synergistically active oxidation inhibiting system consisting of a combination of a ginkgo extract and at least one polyphenol compound. For example, the ginkgo extract may be a hexane extract of ginkgo leaves and the polyphenol compound may be a flavonoid. Said composition may be used to prevent and treat cell damage on the skin, scalp or mucosae by free radicals induced especially by atmospheric pollutants and/or ultraviolet radiation, and/or for controlling the phenomenon of accelerated skin ageing.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient un système antioxydant à action synergique constitué par l'association d'un extrait de ginkgo et d'au moins un composé polyphénolique. L'extrait de ginkgo est par exemple un extrait à l'hexane de feuilles de ginkgo. Le composé polyphénolique est par exemple un flavonoïde. Application à la prévention et au traitement des dommages cellulaires provoqués, sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, par les radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et/ou par le rayonnement ultraviolet, et/ou à la lutte contre le phénomène de vieillissement accéléré de la peau.</p>		

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Gambie	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant en association un polyphénol et un extrait de ginkgo.

L'invention a pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant en tant qu'antioxydant une association à action synergique d'un extrait de ginkgo et d'au  
5 moins un dérivé polyphénolique.

La plupart des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques sont constituées d'une phase grasse dont les produits huileux ont une certaine tendance à s'oxyder, même à température ambiante. Cette oxydation a pour conséquence d'en modifier profondément les propriétés, notamment olfactives, ce qui les rend inutilisables après une période de temps  
10 variable.

Afin de protéger les compositions vis-à-vis de ces phénomènes d'oxydation, il est de pratique courante d'incorporer des agents protecteurs qui jouent le rôle d'antioxydants.

Si les antioxydants sont particulièrement utiles pour la bonne conservation des corps gras des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, on sait maintenant que certains  
15 d'entre eux permettent également de lutter contre les effets nocifs des substances oxydantes, formées sous l'action des radicaux libres engendrés notamment par les polluants atmosphériques et les ultra-violets. Ces effets nocifs s'exercent en particulier sur les cellules de la peau et des muqueuses en contact avec le milieu extérieur.

Il est donc important de pouvoir disposer d'agents antioxydants capables d'inhiber  
20 la formation de radicaux libres et permettant de lutter contre des phénomènes d'oxydation pouvant provoquer des dommages cellulaires irréversibles.

On a maintenant découvert qu'il était possible à la fois d'obtenir une bonne conservation des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques contenant des corps gras facilement oxydables et de protéger efficacement la peau ou les muqueuses en utilisant, en  
25 association, un extrait de ginkgo et au moins un composé polyphénolique. On a découvert en outre que, de façon surprenante, cette association possède des propriétés synergiques.

Par l'expression "composé polyphénolique" on entend les composés comportant au moins un cycle aromatique diphenolique, les groupement phénols pouvant être éventuellement étherifiés ou estérifiés. Dans ce qui suit, un tel composé peut aussi être appelé simplement  
30 "polyphénol".

L'invention a donc pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant un système anti-oxydant à action synergique constitué par l'association d'un extrait de ginkgo et d'au moins un composé polyphénolique.

La substance active (ou les substances actives) de l'extrait de ginkgo n'est pas  
35 connue, mais cette substance active peut être obtenue en procédant à une extraction de la

matière végétale, et notamment des feuilles, à l'aide d'un solvant non polaire. On désigne ci-après par l'expression "extrait apolaire" soit un tel extrait, soit une ou plusieurs substances actives contenues dans un tel extrait et pouvant en être isolées par une purification plus poussée. Une substance active désigne ici une substance ayant une activité anti-oxydante

5 (pouvant être mise en évidence par exemple selon un test d'auto-oxydation de la vitamine F tel que celui décrit dans la partie expérimentale ci-après) et dont l'association avec un polyphénol permet de mettre en évidence une action anti-oxydante synergique.

On utilise notamment un extrait de feuilles de ginkgo biloba.

L'extrait apolaire de ginkgo peut être obtenu par évaporation à sec des fractions

10 issues de l'extraction avec un solvant apolaire de feuilles de ginkgo. Comme solvant non polaire on peut citer les alcanes linéaires, ramifiés ou cycliques en C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, le n-hexane étant particulièrement préféré. De tels extraits sont décrits notamment dans le brevet japonais 91-014 007.

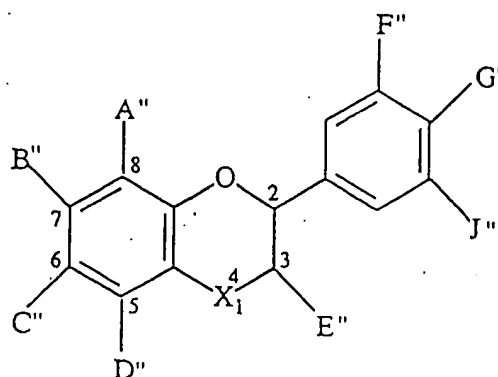
Les composés polyphénoliques utilisés dans la composition de l'invention peuvent

15 être choisis parmi ceux qui présentent une activité anti-oxydante dans un test d'auto-oxydation de la vitamine F tel que celui décrit ci-après dans la partie expérimentale.

Le polyphénol peut être choisi par exemple parmi :

- a) les flavonoïdes
- b) l'acide carnosique ou le carnosol
- 20 c) les acides (2,5-dihydroxy phényl) carboxylique et (2,5-dihydroxy phényl)alkylène carboxylique, éventuellement substitués, et leurs dérivés, notamment leurs sels, esters ou amides,
- d) les esters ou amides de l'acide caféique,
- e) l'acide tannique.

25 Parmi les polyphénols utilisables, on citera notamment les flavonoïdes répondant à la formule générale (I) :

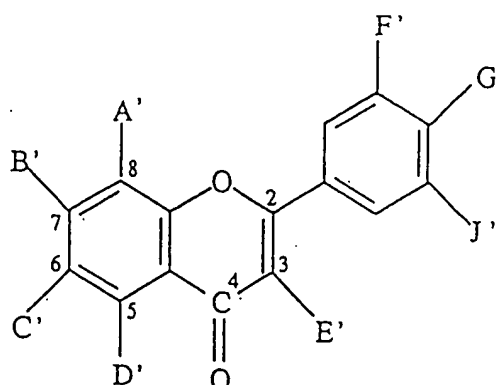


(I)

ou (II) :

- 3 -

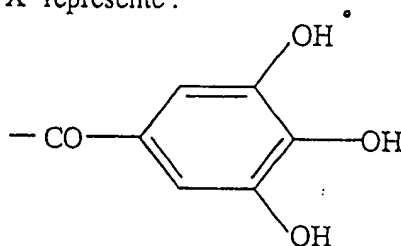
5



(II)

10 dans lesquelles A'', B'', C'', et D'', indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou OH ;  
E'' représente H, OH ou OX', où X' représente :

15



F'', G'', J'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ou OH ; et X<sub>1</sub> représente -CH<sub>2</sub>-,  
-CO- ou -CHOH-,

20

A', C' et D', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH ou OCH<sub>3</sub> ;  
E' représente H, OH ou OR', où R' représente le reste d'un sucre de formule R'OH ;  
B', F', G' et J', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH, OCH<sub>3</sub> ou  
-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH. Parmi les sucres R'OH, on peut citer la rutinose.

25

Les composés de formule (I) et (II) sont connus. Ils peuvent être obtenus notamment  
selon les procédés décrits dans "The Flavonoids" Harborne J.B., Mabry T.J., Helga Mabry,  
1975, pages 1 à 45.

30

Parmi les flavonoïdes utilisables selon l'invention, on citera notamment la  
taxifoline, la catéchine, l'épicatéchine, l'eriodictyol, la naringénine, la rutine, la troxérutine, la  
chrysrine, la tangerétine, la lutéoline, l'épigallocatechine et le gallate de l'épigallocatechine, la  
quercétine, la fisétine, le kaempférol, la galangine, la gallocatechine, le gallate d'épicatéchine.

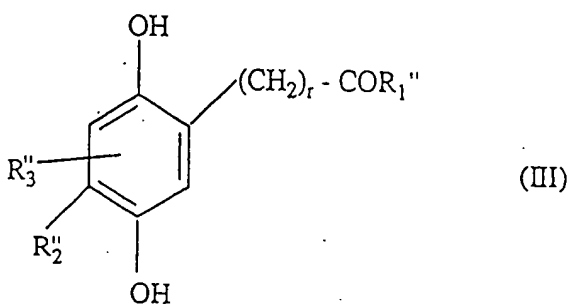
35

Certains polyphénols utilisables sont présents dans des végétaux dont ils peuvent  
être extraits de façon connue. On peut utiliser des extraits de feuilles de thé (*Camellia sinensis*  
ou *Camellia japonica*). On citera en particulier les extraits de thé vert vendus sous la  
dénomination Sunphenon par la Société Nikko, qui contiennent notamment des flavonoïdes.

Parmi les polyphénols utilisables, on citera également des polyphénols tels que

l'acide carnosique et le carnosol qui peuvent être extraits par exemple du romarin soit par extraction suivie d'une distillation (Chang et al. JOSC, Vol.61, n°6, Juin 1984), soit par une extraction par un solvant polaire tel que l'éthanol précédée par une extraction à l'aide d'un solvant non polaire tel que l'hexane pour éliminer les substances odorantes, comme décrit dans la demande de brevet EP-307 626.

Les polyphénols utilisables peuvent également être choisis parmi les acides (2,5-dihydroxyphényl)alkylcarboxyliques de formule (III) et leurs dérivés (notamment esters et amides) :

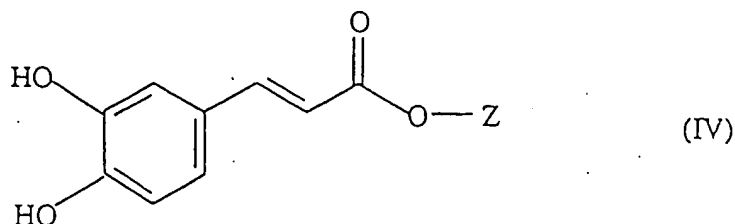


dans laquelle :

- $R''_1$  représente -O-Alc, OH ou -N(r')(r''), Alc étant un alkyle linéaire ou ramifié en  $C_1$ - $C_{20}$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, ou Alc étant un alcényle en  $C_2$ - $C_{20}$ ,
- r' et r'' représentent indépendamment H, alkyle  $C_1$ - $C_{20}$ , hydroxyalkyle en  $C_2$ - $C_6$ , ou polyhydroxyalkyle en  $C_3$ - $C_6$ , ou bien r' et r'' forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,
- r est un nombre, y compris zéro, tel que la chaîne  $-(CH_2)_r-COR_1$  comporte au plus 21 atomes de carbone,
- $R''_2$  et  $R''_3$  représentent indépendamment H ou un alkyle  $C_1$ - $C_4$ ,  $R''_2$  pouvant représenter en outre un alcoxy  $C_1$ - $C_4$ .

Les composés de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues, par exemple analogues à celles décrites dans les brevets FR-2.400.358 et FR-2.400.359.

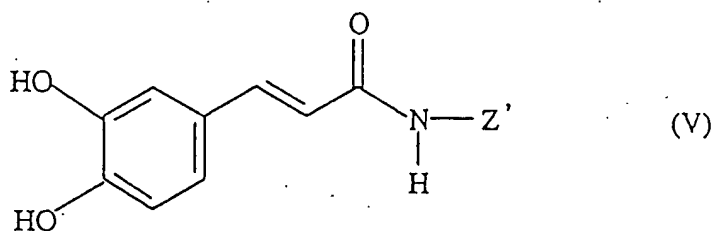
Parmi les polyphénols utilisables selon l'invention, on citera également les esters ou amides de l'acide caféique. Parmi les esters de l'acide caféique, on peut mentionner notamment les composés de formule (IV) :



dans laquelle Z représente un alkyle  $C_1-C_8$ , par exemple méthyle, ou le reste d'un phytol.

Parmi les amides de l'acide caféique, on peut citer notamment les composés de formule (V) :

10



15

dans laquelle Z' représente un alkyle en  $C_1-C_8$ , en particulier en  $C_6-C_8$ .

Les composés de formule (IV) ou (V) sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes connues.

20

L'acide tannique est présent notamment dans l'extrait de noix d'Alep commercialisé sous la dénomination Supextrat par la Société Sochibo.

Dans les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques selon l'invention, l'extrait apolaire de ginkgo est généralement présent à une concentration comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25

Le polyphénol tel que défini ci-dessus est présent en une proportion comprise entre 0, 1 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les proportions relatives optimales d'extrait apolaire de ginkgo et de polyphénol peuvent être déterminées pour chaque type de composition par de simples expériences de routine. Le rapport en poids entre l'extrait apolaire de ginkgo et le polyphénol est généralement compris entre 1 et 100, et en particulier voisin de 10.

30

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques de l'invention peuvent contenir, outre l'association de principes actifs décrite ci-dessus, et un véhicule approprié, les ingrédients ou adjuvants habituellement utilisés dans la réalisation de telles compositions. Elles peuvent contenir en particulier des solvants tels que l'eau, des solvants organiques (par exemple alcools, huiles) ou des silicones, des agents épaississants, des agents tensioactifs, des polymères, des corps gras solides (par exemple cires, lanoline), des agents humectants, des

35

agents conservateurs, des agents modificateurs de pH, des agents séquestrants, des agents colorants, des parfums, des charges solides (poudres et pigments), des substances absorbant l'ultra-violet, des agents autobronzants (comme la dihydroxyacétone), etc.

5 Les compositions sous forme de dispersions vésiculaires contiennent par exemple au moins un ingrédient actif incorporé dans des micelles ou des bicouches lipidiques, pouvant encapsuler une phase aqueuse, et dispersées dans un solvant aqueux.

Les dispersions vésiculaires de lipides, notamment de lipides amphiphiles ioniques ou non-ioniques, sont préparées selon des procédés connus, par exemple en faisant gonfler les lipides dans une solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux, 10 comme décrit dans l'article de Banghan, Standish et Watkins, J. Mol. Biol. 13, 238 (1965) ou dans les brevets FR 2 315 991 et 2 416 008. On trouvera aussi la description de divers modes de préparation dans "Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie", Edition INSERM/John Libbery Eurotext, 1987, pages 6 à 18.

Les compositions peuvent se présenter sous forme de dispersions de nanoparticules. 15 Le terme "nanoparticules" recouvre d'une part les nanosphères et, d'autre part, les nanocapsules ; on désigne par le terme "nanosphères" les nanoparticules constituées par une matrice polymérique poreuse sur laquelle le principe actif est absorbé et/ou adsorbé et par le terme "nanocapsules", les nanoparticules constituées par une membrane polymérique, qui entoure un coeur formé par le principe actif. De telles formes de composition sont décrites par 20 exemple dans les demandes de brevet EP-274 961 et FR-2 659 554.

Les compositions de l'invention sont notamment des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques protectrices de l'épiderme humain, des cheveux et des muqueuses, des compositions de maquillage de la peau et des phanères, des compositions à usage bucco-dentaire telles que des pâtes dentifrices, ou des compositions ophtalmiques telles que 25 des collyres.

Lorsque la composition cosmétique selon l'invention est utilisée pour la protection des cheveux, elle peut se présenter sous forme de shampooings, de lotions, de gels ou de compositions à rincer, à appliquer avant ou après shampooing, avant ou après coloration ou décoloration, ou avant, pendant ou après traitement de permanente ou de défrisage. Elle peut 30 encore se présenter sous la forme de lotions ou de gels coiffants ou traitants, de lotions ou gels pour le brushing ou la mise en plis, de laques pour cheveux, de compositions de permanente ou de défrisage, ou de compositions de coloration ou de décoloration des cheveux.

Lorsque la composition de l'invention est utilisée comme produit de maquillage des cils, des sourcils ou de la peau, elle se présente par exemple sous la forme de crèmes de 35 traitement de l'épiderme, de fonds de teint, de bâtons de rouge à lèvres, de fards à paupières, de fards à joue, de ligneurs (encore appelés "eye-liners") ou de mascaras.



Lorsque la composition de l'invention est une composition pharmaceutique, elle peut se présenter notamment sous forme d'émulsion (lait ou crème), de gel, de lotion, de pommade, de dispersion vésiculaire ou de dispersion de nanoparticules, et peut contenir, outre l'association décrite ci-dessus, un autre principe actif pharmaceutique.

5 Grâce à l'association synergique qu'elles contiennent, les compositions de l'invention constituent des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées à être appliquées notamment sur la peau, les phanères et les muqueuses, qui permettent par exemple de prévenir et traiter les dommages provoqués par les radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et par le rayonnement ultraviolet. En particulier, les compositions  
10 cosmétiques de l'invention permettent de prévenir ou de traiter le phénomène de vieillissement accéléré de la peau.

L'invention a également pour objet l'utilisation, en association, d'au moins un extrait de ginkgo et d'au moins un polyphénol, comme association active synergique dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à prévenir ou traiter les  
15 dommages cellulaires provoqués, sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, par les radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et/ou par le rayonnement ultraviolet, et/ou destinée à lutter contre le phénomène de vieillissement accéléré de la peau.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique permettant de lutter contre les dommages esthétiques provoqués sur la peau et les cheveux par les  
20 radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et par le rayonnement ultraviolet, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau ou les cheveux une composition contenant l'association synergique qui a été décrite ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Dans ces exemples, les extraits de ginkgo utilisés ont été préparés de la façon  
25 indiquée ci-après. L'extrait de thé vert "Sunphenon" est commercialisé par Nikko Chemicals. L'extrait hydroalcoolique de noix d'Alep est commercialisé par Sochibo sous la dénomination Supextrat.

### MODE D'OBTENTION DES EXTRAITS DE GINKGO

30 On introduit des feuilles de ginkgo biloba réduites à l'état de poudre végétale dans une cartouche en carton cellulosique poreux.

La cartouche est introduite dans un extracteur de type "soxhlet" : cet extracteur est équipé à sa base d'un ballon contenant l'hexane chauffé à ébullition (69°C). Les vapeurs de  
35 solvant passent par une dérivation, se condensent dans le réfrigérant et retombent à l'état liquide dans la cartouche, immergeant progressivement celle-ci. Après immersion totale, le

- 8 -

solvant chargé en extraits végétaux s'écoule par siphonage dans le ballon de départ. Le processus se poursuit en continu, le liquide dans le ballon étant de plus en plus chargé en extraits végétaux.

L'extraction est réalisée pendant 12 heures.

- 5 Les fractions hexaniques sont ensuite évaporées à sec sous pression réduite.

EXEMPLE 1 : Lait corporel H/E

Ce lait a la composition suivante (% en poids) :

10	- Stéarate de glycérol	2 %
	- Tween 60 (monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde d'éthylène) vendu par la Société ICI	1 %
	- Acide stéarique	1,4 %
15	- Triéthanolamine	0,7 %
	- Carbopol 940 (neutralisé par de la triéthanolamine)	0,2 %
	- Huile d'amandes douces	3 %
	- Huile de vaseline	8 %
	- Extrait hydroalcoolique de noix d'Alep	0,1 %
20	- Extrait de Ginkgo	1 %
	- Eau déminéralisée stérile + conservateurs qsp	100 %

H/E signifie : emulsion du type huile-dans-l'eau.

Le Carbopol 940 est un acide polyacrylique réticulé vendu par Goodrich.

- 25 On chauffe à 75-80°C le stéarate de glycérol, le Tween 60, l'acide stéarique, les huiles. On ajoute la triéthanolamine. Ce mélange est versé dans le Carbopol neutralisé en présence de 60 g d'eau. On abaisse la température à 40°C. On incorpore les extraits, le restant d'eau et les conservateurs.

EXEMPLE 2 : Crème de soins pour le corps H/E

De façon analogue, on a préparé la crème suivante :

	- Stéarate de glycérol	2 %
5	- Tween 60 (monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde d'éthylène) vendu par la Société ICI	1 %
	- Alcool cétylique	0,5 %
	- Acide stéarique	1,4 %
	- Triéthanolamine	0,7 %
	- Carbopol 940 (neutralisé par de la triéthanolamine)	0,4 %
10	- Fraction liquide de graisse de karité	12 %
	- Perhydrosqualène de synthèse	12 %
	- Extrait hydroalcoolique de noix d'Alep	0,1 %
	- Extrait de Ginkgo	1 %
	- Eau déminéralisée stérile + conservateurs qsp	100 %

15

EXEMPLE 3 : Lotion pour les mains

	- Extrait de Ginkgo	1 %
	- Extrait de thé vert	0,1 %
20	- Lécinol S10	0,375%
	- Generol 122 ES	0,625%
	- D5 (Cyclométhicone) vendu par la Société Dow	2 %
	- Glycérine	10 %
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,3 %
25	- Eau q.s.p.	100 %

Lécinol S10 est la dénomination commerciale d'une lécithine hydrogénée vendue par la Société Nikko.

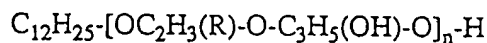
Generol 122 ES est la dénomination commerciale d'un phytostérol oxyéthyléné à 5 moles d'oxyde d'éthylène vendu par la Société Henkel.

30

EXEMPLE 4 : Dispersion vésiculaire

	- Amphiphile non ionique*	1,5 %
	- Cholestérol	1,5 %
5	- Acylglutamate de sodium HS21 (Ajinomoto)	0,5 %
	- Glycérine	3 %
	- Extrait de thé vert (Sunphenon)	0,1 %
	- Extrait de Ginkgo biloba	1 %
	- Perhydrosqualène	10 %
10	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2 %
	- Carbopol 940 (Goodrich)	0,4 %
	- Triéthanolamine            qs pH = 7	
	- Eau q.s.p.	100 %

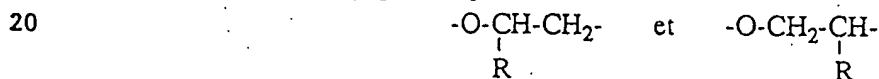
- 15 (\*) L'amphiphile non ionique est un mélange de produits répondant à la formule suivante :



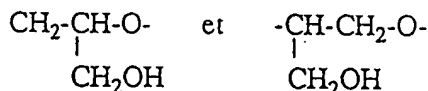
dans laquelle :

n, représentant le nombre statistique de motifs, est égal à 2,7,

les groupements  $-OC_2H_3(R)-$  représentent des radicaux :



et les groupements  $-C_3H_5(OH)-O-$  représentent des radicaux :



- 25 et les groupements R représentent un mélange équimolaire des radicaux  $C_{14}H_{29}$  et  $C_{16}H_{33}$ .

Le produit vendu sous la dénomination "Acylglutamate HS21" est un stéarylglutamate disodique.

Cette dispersion vésiculaire est préparée de la façon suivante.

- 30 Le composé amphiphile non ionique est ajouté au cholestérol et à l'acylglutamate à une température de 100°C.

La température est abaissée à 90°C et on ajoute à cette température la glycérine, l'extrait de thé vert, l'extrait de Ginkgo et de l'eau (10 g).

Le mélange est refroidi à 50°C puis homogénéisé 2 fois 4 minutes à l'aide d'un homogénéiseur Virtis 60 (à 40.000 RPM).

- 35 Le produit obtenu est refroidi jusqu'à la température ambiante et dilué avec 20 g d'eau. La phase huileuse (perhydrosqualène et parahydroxybenzoate de méthyle) est ajoutée puis on homogénéise 2 fois 4 minutes à 40.000 RPM.

Le gel de Carbopol (Carbopol 940 et eau qsp 100) est dispersé pendant 30 secondes à 10.000 RPM puis l'ensemble est neutralisé par la triéthanolamine.

On obtient une crème lisse et brillante. Elle est utilisée sur le cuir chevelu pour protéger les cheveux des effets nocifs dus aux radicaux libres.

5

### ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

L'efficacité du système antioxydant selon l'invention est démontré par la méthode d'oxydation accélérée de la vitamine F qui est une substance particulièrement sensible à l'oxydation.

10

Pour l'étude, on utilise le dispositif automatique "RANCIMAT" de la Société METROHM (A. Seher et al, Fette, Seifen, Anstrichmittel 88(1) 1-6, 1986).

On prépare des mélanges de vitamine F avec un extrait de thé vert "SUNPHENON" seul, avec un extrait hexanique de ginkgo seul, et avec un mélange d'un extrait de thé vert avec un extrait hexanique de ginkgo.

15

On porte chaque échantillon à 100°C, sous un barbotage d'air (20 litres/h). On suit alors en continu la concentration en acides volatils résultant de la dégradation des hydroperoxydes et des aldéhydes de vitamine F dans une cellule remplie d'eau dans laquelle on plonge une électrode en platine. Cette électrode mesure, en fonction du temps, l'augmentation de la conductivité provoquée par l'augmentation de la concentration d'acides volatils. Le temps d'induction sera déterminé par l'intersection des deux asymptotes de la courbe d'oxydation exponentielle obtenue.

20

Ce temps correspond au temps de latence précédant l'auto-oxydation de la vitamine F. Plus ce temps de latence est long, meilleure est la résistance de la vitamine F à l'auto-oxydation.

25

Les résultats sont les suivants :

	Produit testé	Temps d'induction
	Thé Vert 0,1 %	33 min
30	Ginkgo 1 %	48 min
	Thé Vert 0,1 % + Ginkgo 1 %	258 min

## REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient un système antioxydant à action synergique constitué par l'association d'un extrait de ginkgo et d'au moins un composé polyphénolique, ledit extrait de ginkgo pouvant être obtenu par extraction de feuilles de ce végétal à l'aide d'un solvant non polaire.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ledit solvant non polaire est un alcane en  $C_6$ - $C_{14}$ .
3. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit solvant non polaire est le n-hexane.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
10 par le fait que ledit composé polyphénolique comporte au moins un cycle aromatique diphenolique, les groupements phénols pouvant être éventuellement étherifiés ou estérifiés.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit composé polyphénolique est choisi parmi les flavonoïdes, l'acide carnosique, le carnosol, les acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique et (2,5-dihydroxy  
15 phényl)alkylène carboxyliques essentiellement substitués, et leurs dérivés, les esters ou amides d'acide caféique et l'acide tannique.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait de ginkgo est présent à une concentration comprise entre 1 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- 20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le composé polyphénolique est présent en une proportion comprise entre 0,1 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral de l'extrait de ginkgo au composé polyphénolique est  
25 compris entre 1 et 100 et en particulier voisin de 10.
9. Utilisation en association, d'au moins un extrait de ginkgo et d'au moins un composé polyphénolique, comme association active synergique dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à prévenir ou traiter les dommages  
30 cellulaires provoqués, sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, par les radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et/ou par le rayonnement ultraviolet, et/ou destinée à lutter contre le phénomène de vieillissement accéléré de la peau.
10. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ladite composition présente les caractéristiques telles que définies dans l'une quelconque des revendications 2 à 8.

- 13 -

11. Procédé de traitement cosmétique permettant de lutter contre les dommages esthétiques provoqués sur la peau et les cheveux par les radicaux libres induits notamment par les polluants atmosphériques et par le rayonnement ultraviolet, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau ou les cheveux une composition contenant l'association synergique d'un
- 5 extrait de ginkgo et d'un composé polyphénolique.

12. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé par le fait que ladite composition présente les caractéristiques telles que définies dans l'une quelconque des revendications 2 à 8.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 275 005 (INDENA S.P.A.) 20 July 1988 see page 1, line 1 - line 14 see page 2, line 20 - line 58 see examples 1-23 ---	1, 4-7, 9-12
X	PARFUMS, COSMÉTIQUES ET ARÔMES vol. 96, 1991, PARIS (FRANCE) pages 77 - 86 JEAN MORELLE-ELIANE LAUZANNE 'que peuvent nous apporter les extraits végétaux?: le ginkgo biloba (salisburia adiantifolia)'	1, 4, 5, 9-12
Y	---	1, 4-7, 9-12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 1994

Date of mailing of the international search report

20.04.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M -



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR,A,2 667 505 (J.N. THOREL) 10 April 1992 see page 1 - page 2, line 10 see claims 1,2; examples 1-4 ---	1,4-7, 9-12
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 4, 27 January 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 28119h, K. MATSUI 'manufacture of extract with high content of flavonoids from ginkgo leaves' see abstract & JP,A,3 227 985 (ICHIMARU PHARCOS CO., LTD.) 8 October 1991 ---	1-12
A	EP,A,0 307 626 (SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ) 22 March 1989 cited in the application see the whole document ---	1-12
A	FR,A,2 400 358 (L'OREAL) 16 March 1979 cited in the application see claim 1 ---	1-12
A	EP,A,0 353 161 (L'OREAL) 31 January 1990 see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 496 173 (SYNTHELABO) 29 July 1992 see the whole document -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0275005	20-07-88	DE-A- 3883016	16-09-93
		DE-T- 3883016	25-11-93
		JP-A- 63198693	17-08-88
		US-A- 5043323	27-08-91
FR-A-2667505	10-04-92	NONE	
JP-A-3227985	08-10-91	NONE	
EP-A-0307626	22-03-89	CH-A- 672048	31-10-89
		AU-A- 2148888	16-03-89
		CA-A- 1321100	10-08-93
		DE-A- 3870777	11-06-92
		JP-A- 1108952	26-04-89
		OA-A- 8914	31-10-89
		US-A- 5026550	25-06-91
FR-A-2400358	16-03-79	LU-A- 77994	23-05-79
		BE-A- 869840	19-02-79
		CA-A- 1112179	10-11-81
		CH-A- 633444	15-12-82
		DE-A, C 2836276	01-03-79
		FR-A- 2401900	30-03-79
		GB-A, B 2013728	15-08-79
		JP-C- 1340236	29-09-86
		JP-A- 54131088	11-10-79
		JP-B- 61006914	01-03-86
		US-A- 4289495	15-09-81
EP-A-0353161	31-01-90	FR-A- 2634779	02-02-90
		JP-A- 2099583	11-04-90
		US-A- 5114716	19-05-92
EP-A-0496173	29-07-92	FR-A- 2671723	24-07-92
		CA-A- 2059751	23-07-92
		JP-A- 4295429	20-10-92

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 275 005 (INDENA S.P.A.) 20 Juillet 1988 voir page 1, ligne 1 - ligne 14 voir page 2, ligne 20 - ligne 58 voir exemples 1-23.	1,4-7, 9-12
X	PARFUMS, COSMÉTIQUES ET ARÔMES vol. 96, 1991, PARIS (FRANCE) pages 77 - 86 JEAN MORELLE-ELIANE LAUZANNE 'que peuvent nous apporter les extraits végétaux?: le ginkgo biloba (salisburia adiantifolia)'	1,4,5, 9-12
Y		1,4-7, 9-12

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 Avril 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.04.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sierra Gonzalez, M

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR,A,2 667 505 (J.N. THOREL) 10 Avril 1992 voir page 1 - page 2, ligne 10 voir revendications 1,2; exemples 1-4 ---	1,4-7, 9-12
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 4, 27 Janvier 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 28119h, K. MATSUI 'manufacture of extract with high content of flavonoids from ginkgo leaves' voir abrégé & JP,A,3 227 985 (ICHIMARU PHARCOS CO., LTD.) 8 Octobre 1991 ---	1-12
A	EP,A,0 307 626 (SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ) 22 Mars 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-12
A	FR,A,2 400 358 (L'OREAL) 16 Mars 1979 cité dans la demande voir revendication 1 ---	1-12
A	EP,A,0 353 161 (L'OREAL) 31 Janvier 1990 voir le document en entier ---	1-12
A	EP,A,0 496 173 (SYNTHELABO) 29 Juillet 1992 voir le document en entier -----	1-12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der : Internationale No  
PCT/FR 93/01295

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0275005	20-07-88	DE-A- 3883016	16-09-93
		DE-T- 3883016	25-11-93
		JP-A- 63198693	17-08-88
		US-A- 5043323	27-08-91
FR-A-2667505	10-04-92	AUCUN	
JP-A-3227985	08-10-91	AUCUN	
EP-A-0307626	22-03-89	CH-A- 672048	31-10-89
		AU-A- 2148888	16-03-89
		CA-A- 1321100	10-08-93
		DE-A- 3870777	11-06-92
		JP-A- 1108952	26-04-89
		OA-A- 8914	31-10-89
		US-A- 5026550	25-06-91
FR-A-2400358	16-03-79	LU-A- 77994	23-05-79
		BE-A- 869840	19-02-79
		CA-A- 1112179	10-11-81
		CH-A- 633444	15-12-82
		DE-A, C 2836276	01-03-79
		FR-A- 2401900	30-03-79
		GB-A, B 2013728	15-08-79
		JP-C- 1340236	29-09-86
		JP-A- 54131088	11-10-79
		JP-B- 61006914	01-03-86
		US-A- 4289495	15-09-81
EP-A-0353161	31-01-90	FR-A- 2634779	02-02-90
		JP-A- 2099583	11-04-90
		US-A- 5114716	19-05-92
EP-A-0496173	29-07-92	FR-A- 2671723	24-07-92
		CA-A- 2059751	23-07-92
		JP-A- 4295429	20-10-92